

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-126221

(43)Date of publication of application : 05.07.1985

(51)Int.Cl.

A61K 31/70  
// C07H 19/073

(21)Application number : 58-234335

(71)Applicant : TOYAMA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 14.12.1983

(72)Inventor : TAKAI AKIRA

KOSHIMURA SABURO

SENOURA MASAOKI

## (54) ANTITUMOR COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an antitumor composition composed of 5-fluoro-2'-deoxy- $\beta$ - uridines and a thymidine compound, having a reduced side effects keeping the antitumor effect of the uridine compound.

CONSTITUTION: The objective antitumor composition is produced by compounding the 5-fluoro-2'-deoxy- $\beta$ - uridines of formula I [R' is acyl; R<sup>2</sup>W<sup>3</sup> are (protected)

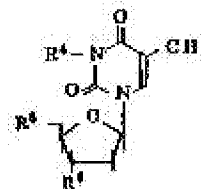
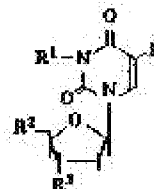
OH] with thymidine compound of formula II [R<sup>4</sup> is H or acyl; R<sup>5</sup>W<sup>7</sup> is (protected) OH]. The amount of the

thymidine of formula II is 0.3W<sup>8</sup>mol, preferably

0.5W<sup>5</sup>mol per 1mol of the compound of formula I . The

side effect of the compound of formula I , e.g. the disorder of digestive organs, etc. can be mitigated while keeping the antitumor activity of the compound of

formula I , by using the thymidine compound of formula II together with the compound of formula I . Furthermore, the toxicity of the compound of formula I can be mitigated.



## ⑫ 公開特許公報(A)

昭60-126221

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/70  
// C 07 H 19/073

識別記号  
ADU  
庁内整理番号  
6664-4C  
7252-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)7月5日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 抗腫瘍組成物

⑰ 特 願 昭58-234335

⑱ 出 願 昭58(1983)12月14日

⑲ 発 明 者 高 井 明 富山市奥田町7-13  
 ⑲ 発 明 者 越 村 三 郎 金沢市土清水町3-40-5  
 ⑲ 発 明 者 瀬 野 浦 正 彬 富山市安養坊262-18  
 ⑲ 出 願 人 富山化学工業株式会社 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

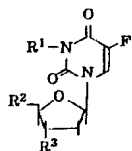
明 細 書

## 1. 発明の名称

抗腫瘍組成物

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式

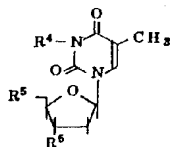


[I]

式中、R¹は置換基を有するかもしれないアシル基を；R²およびR³は同一または異なつて保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。

で表わされる5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン類および

一般式



[II]

式中、R⁴は水素原子または置換基を有するかもしれないアシル基を；R⁵およびR⁶は同一または異なつて保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。

で表わされるチミジン類を含有する抗腫瘍組成物。

- (2) R¹が置換基を有するかもしれないアロイル基である特許請求の範囲第(1)項記載の抗腫瘍組成物。
- (3) R²およびR³がヒドロキシル基である特許請求の範囲第(1)または(2)項記載の抗腫瘍組成物。
- (4) R¹が3,4-メチレンジオキシベンゾイル基、R²およびR³がヒドロキシル基である特許請求の範囲第(3)項記載の抗腫瘍組成物。
- (5) R⁴が水素原子または置換基を有するかもしれないアロイル基である特許請求の範囲第(1)~(4)項いずれかの項記載の抗腫瘍組成物。
- (6) R⁵およびR⁶が置換基を有するかもしれないアシル基で保護されていてもよいヒドロキシル基である特許請求の範囲第(1)~(5)項いずれか

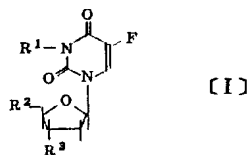
の項記載の抗腫瘍組成物。

(7) アシル基がアロイル基またはアルカノイル基である特許請求の範囲第(6)項記載の抗腫瘍組成物。

(8) 一般式〔I〕で表わされる5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン類1モルに対して一般式〔II〕で表わされるチミジン類0.3~8モルの割合からなる特許請求の範囲第(1)~(7)項いずれかの項記載の抗腫瘍組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、抗腫瘍組成物、さらに詳しくは、一般式



式中、 $R^1$ は置換基を有するかもしれないアシル基を； $R^2$ および $R^3$ は同一または異なつて保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。

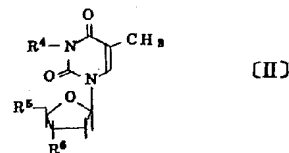
チミジン類を併用することにより、一般式〔I〕の化合物を保持し、該化合物の上記副作用を軽減することに成功し、本発明を完成するに至つた。

次に、本発明について詳述する。

一般式〔I〕および〔II〕の化合物において、 $R^1$ および $R^4$ の置換基を有するかもしれないアシル基としては、具体的には、たとえば、<sup>ベンゾイル、</sup>3,4-メチレンジオキシベンゾイル、ナフトイルなどのアロイル基；アセチル、プロピオニル、ブチリル、パレリル、イソブチリル、イソパレリル、ビパロイル、パルミトイル、ステアロイルなどのアルカノイル基；テノイル、フロイル、チアゾリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、ニコチノイルなどの複素環式カルボニル基；アクリロイル、クロトノイルなどのアルケノイル基が挙げられ、そしてこれらは、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子；ヒドロキシル基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、アクリロイル、クロト

で表わされる5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン類および

一般式



式中、 $R^4$ は水素原子または置換基を有するかもしれないアシル基を； $R^5$ および $R^6$ は同一または異なつて保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。

で表わされるチミジン類を含有する抗腫瘍組成物に関する。

特開昭54-163586号などにおいて、既に知られている一般式〔I〕の5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン類は、優れた抗腫瘍効果を示すが、消化器官障害などの副作用を有する欠点がある。そこで、本発明者らは上記欠点を解決すべく鋭意研究した結果、一般式〔I〕の5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン類に一般式〔II〕の

ノイル、ベンゾイル、ナフトイル、フロイル、テノイルなどのアシル基またはそのハロゲン置換体；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、アクリロイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、フロイルオキシ、テノイルオキシなどのアシルオキシ基またはそのハロゲン置換体；アセチルアミノ、プロピオニルアミノなどのアシルアミノ基またはそのハロゲン置換体；メチル、エチル、プロピル、ブチルなどのアルキル基またはそのハロゲン置換体；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、オクチルオキシなどのアルコキシ基またはそのハロゲン置換体；フェニル、ナフチルなどのアリール基またはそのハロゲン置換体；フリル、チエニルなどの複素環式基またはそのハロゲン置換体などの置換基で1つ以上置換されていてもよい。

また、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ および $R^6$ の保護されていてもよいヒドロキシル基の保護基としては、たとえば、通常ヒドロキシル基の保護基として用いられている基、たとえば、置換基を有するかもしれないアシル基

いアシル基、具体的には、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、sec-ブチリル、tert-ブチリルなどのアルカノイル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基；アセチルオキシメチルカルボニル、プロピオニルオキシメチルカルボニル、アセチルオキシエチルカルボニル、 $\alpha$ -(アセチルオキシ)プロピオニル、 $\beta$ -(プロピオニルオキシ)プロピオニルなどのアシルオキシアシル基；p-クロロベンゾイル、p-メチルベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、m、p-ジニトロベンゾイルなどの置換基を有するアロイル基；クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、ブロモアセチル、ジブロモアセチル、トリブロモアセチル、ヨードアセチル、ジヨードアセチル、トリヨードアセチルなどのモノ-、ジ-またはトリハロゲンアルカノイル基などが挙げられる。

以上説明した一般式〔I〕の化合物は、たとえば、特開昭54-163586号などに記載されている方法によつて製造される。また、一般式〔II〕の化合物は、たとえば、JACS 77, 736~738(1955), JACS 81, 178~187(1959) および特開昭54-163586号などに記載されている方法によつて製造される。

次に、本発明の実施態様を説明する。

本発明の抗腫瘍組成物は一般式〔I〕の5-フルオロ-2'-デオキシ- $\beta$ -ウリジン類および一般式〔II〕のチミジン類を含有するものであり、両者の使用割合は、一般に、5-フルオロ-2'-デオキシ- $\beta$ -ウリジン類1モルに対して、チミジン類0.3~8モル、好ましくは0.5~5モルである。本発明では、5-フルオロ-2'-デオキシ- $\beta$ -ウリジン類およびチミジン類を、それぞれ単独に同時投与することもできる。

本発明の抗腫瘍組成物の投与形態としては、治療目的に応じて各種の形態を選択でき、たとえば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、顆粒剤などの経

口用剤、注射剤、坐剤などの非経口用剤を挙げることができる。それらの経口用剤または非経口用剤の製剤化には、通常知られた方法が適用され、たとえば、各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤などを添加してもよい。投与量は、5-フルオロ-2'-デオキシ- $\beta$ -ウリジン類として、一般に、成人で1日当り30~1500mgであるが、症状に応じて、投与量および投与回数は適宜変更される。

次に、本発明の代表的抗腫瘍組成物の薬理効果について説明する。

#### 実験方法

エーリツヒ腹水癌細胞 $5 \times 10^6$ 個をddY系マウス(5週令、♂, 1群10匹)の右鼠蹊部皮下に移植し、3日後より対照群には0.25% CMC/生理食塩水のみを、薬物投与群には単一または2種の薬物を溶解または一部懸濁させた0.25% CMC/生理食塩水を14日間経口で連続投与し、移植後20日目に生存していたマウスを屠殺した。なお、その間、固形腫瘍の短径および長径をノギスで実測

し、この実測値から腫瘍容積 $[\frac{1}{2} \times (\text{長径}) \times (\text{短径})^2]$ を算出することにより、腫瘍増殖抑制率 $(1 - T/C)$ を算出し(表-1)、マウスの体重測定と薬物毒死の観察(移植後20日間)を行つた(表-2)。一方、屠殺したマウスから腸管各部位を摘出し、ホルマリンで固定した後、組織切片を作成し、ヘマトキシリン-エオシン染色を施し、顕微鏡下に組織病変(異常匹数/生存匹数)を観察した(表-3)。

以下余白

## 腫瘍増殖抑制効力

表 - 1

実施 番号	薬 物 〔混合モル比〕	投 与 量 (mg/kg/日)	移植後の腫瘍増殖抑制率 (%)	
			10日目	20日目
1	対照 (0.25% CMC/生理食塩水)		0	0
2	TK-117	60	69	85
3	TK-117+チミジン 〔1:1〕	60+37	68	84
4	TK-117+チミジン 〔1:3〕	60+110	82	84
5	TK-117+化合物A 〔1:1〕	60+55	72	86
6	TK-117+化合物A 〔1:3〕	60+170	71	90
7	TK-117+化合物B 〔1:3〕	60+150	73	84
8	TK-117+化合物C 〔1:1〕	60+70	70	84
9	TK-117+化合物D 〔1:1〕	60+70	72	88

※ 薬物の欄に記入してある略記号 (化合物A, B, C, D) は参考例1における略記号と同じ意味を有する。

TK-117は3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)

-5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジンを示す。

## 体重変化と薬物致死

表 - 2

実施 番号	移植後の体重変化(g)			薬物致死 (死亡匹数/群匹数)
	3日目	10日目	20日目	
1	25.8	32.1	41.2	0/10
2	27.1	29.7	22.8	5/10
3	27.2	28.9	26.9	1/10
4	26.8	28.3	26.0	0/10
5	26.5	30.1	32.2	0/10
6	26.5	28.8	31.3	0/10
7	25.7	28.0	28.3	2/10
8	26.1	28.3	30.2	0/10
9	26.7	28.9	29.2	0/10

※ 表-1と同じ。

※※ なお、剖検後に肉眼的観察を行った結果、死亡マウスにはいずれも強度の消化管非薄化が認められた。

腸管の組織学的所見 (異常匹数/生群匹数)

実施 番号	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	提腸										
						a	b	c	a	b	c	a	b	c	a
1	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
3	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
4	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
6	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
7	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
8	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

※ 表-1と同じ。  
※※ a: 粘膜・腸上皮の再生に異常が認められた。  
b: 腸管の拡張が認められた。  
c: 腸毛消失が認められた。

以上の結果から明らかな如く、一般式〔I〕の5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン類は、本発明の抗腫瘍組成物にすることによつて優れた制癌作用を保持し、消化器官障害などの副作用を軽減しうる事が理解でき、さらには、薬物致死の減少から毒性をも軽減しうる事が理解できる。

ついで、参考例および製剤例を挙げてさらに本発明を説明する。

#### 参考例 1

3-(4-メチルベンゾイル)チミジン(化合物A)

チミジン 2.4g (0.01 モル) をクロロホルム 10 ml に懸濁させ、これに トリエチルアミン 5.5 ml (0.04 モル) および トリメチルシリルクロリド 2.8 ml (0.022 モル) を順次添加し、1 時間還流下に反応させる。次いで、これに 4-メチルベンゾイルクロリド 1.8g (0.012 モル) を加え、更に 30 分間還流させた後、反応混合物中に氷冷下 1 N-塩化水素メタノール溶液 10 ml を添加する。同温度で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン

で中和する。この反応混合物を濃縮乾固し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解させ、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に留去する。得られた残留物に、クロロホルム-メタノール(20:1)混合液 40 ml を加え、不溶物を浮取すれば、融点 161~162°C を示す結晶状の 3-(4-メチルベンゾイル)チミジン 3.2g (収率 90%) を得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1740, 1690, 1640

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) 205, 262

同様にして、表-4 の化合物を得た。

以下余白

表 - 4

化合物	略記号	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	融点 (°C)	IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C}=\text{O}}$	UV $\lambda_{\text{max}}$ (nm) ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )
1	化合物 B	-H	-O $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	-O $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	126~127	1740 1700 1685	205 265
2		-H	-O $\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	-O $\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	108~109	1735 1700 1670	205 263
3	化合物 C	-H	-O $\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	-O $\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	195~196	1710 1670	203 239 266
4			-OH	-OH	(無定形品)	1730 1685 1640	206 234 276 320
5	化合物 D		-O $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	-O $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	153~154	1740 1700 1650	204 234 276 320

#### 製剤例 1

3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン	50 mg
チミジン	35 mg
乳糖	355 mg
コーンスターチ	50 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg

1 包当り 500 mg

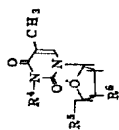
上記配合割合で顆粒剤を調製する。

#### 製剤例 2

3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン	50 mg
3',5'-ジアセチルチミジン	130 mg
乳糖	55 mg
結晶セルロース	50 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
タルク	3 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 mg

1 錠当り 300 mg

上記配合割合で錠剤を調製する。



## 製剤例 3

3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン	50 mg
3-(4-メチルベンゾイル)チミジン	145 mg
乳糖	80 mg
コーンスターチ	22 mg
タルク	3 mg

---

1カプセル当り 300 mg

上記配合割合でカプセル剤を調製する。

## 製剤例 4

3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン	50 mg
3-(4-メチルベンゾイル)チミジン	145 mg
乳糖	700 mg
コーンスターチ	95 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 mg

---

1包当り 1000 mg

上記配合割合で顆粒剤を調製する。

## 製剤例 5

3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン	50 mg
3',5'-ジアセチルチミジン	200 mg
ポリエチレングリコール400	2000 mg
<hr/>	
1バイアル当り 2250 mg	

上記配合割合で注射剤を調製する。

## 製剤例 6

3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-5-フルオロ-2'-デオキシ-β-ウリジン	100 mg
3',5'-ジアセチルチミジン	265 mg
ウイテプゾールW-35	1135 mg

---

1個当り 1500 mg

上記配合割合で坐薬を調製する。

特 許 出 願 人

富山化学工業株式会社